

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-182678

(43)Date of publication of application : 07.07.1998

(51)Int.Cl. C07F 9/655  
B01J 31/24  
C07B 53/00  
C07F 15/00  
C07F 15/04  
// C07B 61/00  
C07M 7:00

(21)Application number : 08-359818

(71)Applicant : TAKASAGO INTERNATL CORP

(22)Date of filing : 26.12.1996

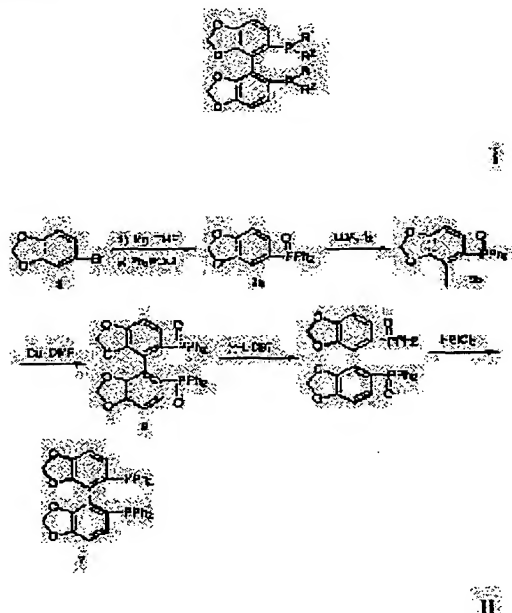
(72)Inventor : SAITO TAKAO  
YOKOZAWA TORU  
CHIYOU SHIYOUYUU  
SAYO NOBORU

(54) NEW CHIRAL DIPHOSPHINE COMPOUND, ITS PRODUCTION INTERMEDIATE, TRANSITION METAL COMPLEX CONTAINING THE SAME DIPHOSPHINE COMPOUND AS LIGAND, AND ASYMMETRIC HYDROGENATING CATALYST CONTAINING THE SAME COMPLEX

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce a new chiral diphosphine compound, useful as a ligand of a transition metal complex, and capable of providing a catalyst for asymmetric synthetic reaction, especially an asymmetric hydrogenating reaction with excellent chemical selectivity and enantio-selectivity.

SOLUTION: This diphosphine compound is represented by formula I [R1 and R2 are each independently a cycloalkyl, a (substituted)phenyl or a 5-membered heteroaromatic residue], e.g. (-)-(5, 6),(5',6')-bis(methylenedioxy) biphenyl-2,2'-diyl)bis (diphenylphosphine). The exemplified compound is obtained according to a scheme represented by formula II (Ph is phenyl; LDA is lithium diisopropylamide; DMF is dimethylformamide; DBT is dibenzoyltartaric acid).



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 06.04.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3148136

[Date of registration] 12.01.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 10 - 182678

(43) 公開日 平成 10 年 (1998) 7 月 7 日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07F 9/655			C07F 9/655	
B01J 31/24			B01J 31/24	Z
C07B 53/00			C07B 53/00	B
C07F 15/00			C07F 15/00	A
				B

審査請求 未請求 請求項の数 7 書面 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平 8 - 359818	(71) 出願人	000169466 高砂香料工業株式会社 東京都港区高輪 3 丁目 19 番 22 号
(22) 出願日	平成 8 年 (1996) 12 月 26 日	(72) 発明者	斉藤 隆夫 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 11 号 高砂香料工業株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	横澤 亨 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 11 号 高砂香料工業株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	張 小勇 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 11 号 高砂香料工業株式会社総合研究所内
		(74) 代理人	弁理士 江幡 敏夫 最終頁に続く

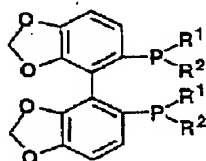
(54) 【発明の名称】 新規なキラルジホスフィン化合物、その製造中間体、該ジホスフィン化合物を配位子とする遷移金属錯体並びに該錯体を含む 不斉水素化触媒

(57) 【要約】

【課題】 不斉合成反応とくに不斉水素化触媒の配位子として有用な新規ジホスフィン化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (1)

【化 1】



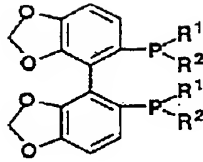
(1)

(式中、R1、R2は、各々独立に、シクロアルキル、非置換もしくは置換フェニル、または五員複素芳香環を示す。) で表されるジホスフィン化合物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)

【化1】

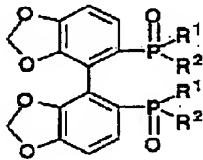


(1)

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は、各々独立に、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、または五員複素芳香環残基を示す。)で表されるジホスフィン化合物。

【請求項2】式(2)

【化2】



【請求項5】式(4)

で表される遷移金属錯体。(式中 Mはロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウム、ニッケルから選ばれる遷移金属を、Lは請求項1記載の化合物であって光学活性なジホスフィン化合物を示し、X及びSは下記に示すものを表す。)

M=Rhのとき、X=Cl, Br, I, m=n=p=2, q=0、

M=Ruのときm=n=1, X=OAc, m=n=1, p=2, q=0または、X=Cl, S=NEt<sub>3</sub>, m=

【請求項6】式(5)

で表される遷移金属錯体を含む触媒。(式中 Mはロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウム、ニッケルから選ばれる遷移金属を、Lは請求項1記載の化合物であって光学活性なジホスフィン化合物を表し、X、S及びYは下記に示すものを表す。)

M=Rhのとき、X=cod, nbd, Y=BF<sub>4</sub>, ClO<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, BPh<sub>4</sub>, m=n=p=r=1, q=0

M=Ruのとき、X=Cl, Br, I, S=benzene, p-cymene, Y=Cl, Br, I, m=n=p=q=r=1または、Y=BF<sub>4</sub>, ClO<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, BPh<sub>4</sub>, m=n=1, p=q=0, r=2

M=Irのとき、X=cod, nbd, Y=BF<sub>4</sub>, ClO<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, BPh<sub>4</sub>, m=n=r=1, p=1, q=0

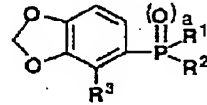
M=Pdのとき、Y=BF<sub>4</sub>, ClO<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, BP

(2)

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は、各々独立に、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、または五員複素芳香環残基を示す。)で表されるジホスフィンオキシド化合物。

【請求項3】式(3)

【化3】



10

(3)

(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は各々独立に、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、または五員複素芳香環残基を示し; R<sub>3</sub>は、水素原子、ハロゲン原子を示し、aは0又は1を示す。)で表されるホスフィンオキシド化合物。

【請求項4】請求項1記載の化合物であって光学活性な化合物を配位子とする、ロジウム錯体、ルテニウム錯体、イリジウム錯体、パラジウム錯体、ニッケル錯体から選ばれる遷移金属錯体。

20

MmLnXpSq (4)

n=2, p=4, q=1または、X=methyl allyl, m=n=1, p=2, q=0

M=Irのとき、X=Cl, Br, I, m=n=p=2, q=0、

M=Pdのとき、X=Cl, m=n=1, p=2, q=0または、X=p-allyl, m=n=p=2, p=0、

M=Niのとき、X=Cl, Br, I, m=n=1, p=2, q=0 (Acはアセチル基を表す。)

30

[MmLnXpSq]Yr (5)

h<sub>4</sub> m=n=r=1, p=q=0

(codは1, 5-シクロオクタジエンを、nbdはノルボルナジエンを、Phはフェニル基を示す。)

【請求項7】請求項4記載の遷移金属錯体を含む不斉水素化触媒。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規な光学活性ジホスフィン化合物、その製造中間体、該ジホスフィン化合物を配位子とする遷移金属錯体並びに種々の不斉合成反応の触媒として有用な遷移金属錯体触媒に関する。

【0002】

【従来技術】従来から、不斉水素化反応、不斉異性化反応、不斉ヒドロシリル化反応等の不斉合成に利用できる遷移金属錯体については、数多くの報告がなされている。中でもルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジ

50

ウム等の遷移金属錯体に光学活性な三級ホスフィン化合物が配位した錯体は、不斉合成反応の触媒として優れた性能を有するものである。

【0003】この性能を更に高めるために、様々な構造のホスフィン化合物がこれまでに多数開発されている（日本化学会編 化学総説32 “有機金属錯体の化学” 237-238頁、昭和57年）、（“Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis”, 野依良治著, A Wiley-Interscience Publication）。とりわけ、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（以下、“BINAP”という）は優れた光学活性ホスフィンのひとつであり、このBINAPを配位子としたロジウム錯体（特開昭55-61973号公報）、及びルテニウム錯体（特開昭61-6390号公報）が既に報告されている。更に、2, 2'-ビス（ジー（p-トリル）ホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（以下、“p-TolBINAP”という）を配位子としたロジウム錯体（特開昭60-199898号公報）、及びルテニウム錯体（特開昭61-63690号公報）についても、不斉水素化反応、不斉異性化反応において良好な結果をあたえることが報告されている。さらには、2, 2'-ビス（ジー（3, 5-ジアルキルフェニル）ホスフィノ）-1, 1'-ビナフチルのルテニウム錯体が、β-ケトエステル類の不斉水素化反応に優れた結果をあたえることが、特開平3-255090号公報に報告されている。

【0004】しかしながら、対象とする反応またはその反応基質によっては選択性（化学選択性、エナンチオ選択性）、触媒活性が充分ではなく、触媒改良の必要に迫られる場合がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、不斉合成反応、特に不斉水素化反応の触媒として優れた性能（化学選択性、エナンチオ選択性、触媒活性）を有する新規なホスフィン化合物を提供することを目的とする。

【0006】

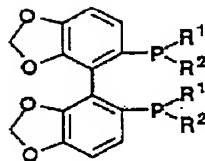
【課題を解決するための手段】本発明は、上記課題を解決するために、鋭意開発を重ねた結果、光学活性

（（5, 6）, （5', 6'）-ビス（メチレンジオキシ）ビフェニル-2, 2'-ジイル）ビス（ジフェニルホスフィン）（以下、SEGPHOSということがあ）の遷移金属錯体が不斉水素化反応に有効であることを見いだした。また、この遷移金属錯体はヒドロキシアセトンの不斉水素化反応、並びにα-置換-β-ケトエステル類の不斉水素化反応に優れた触媒活性及びエナンチオ、あるいはジアステレオ選択性を発揮することを見出し本発明を完成した。

【0007】以下、本発明を詳細に説明する。本発明のジホスフィン化合物の一つは、下記一般式（1）で表さ

れる。

【化4】



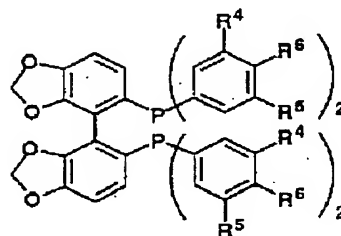
（1）

（式中、R1, R2は、各々独立に、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、または五員複素芳香環残基を示す。）

上記R1, R2のシクロアルキルはシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基であり、R1, R2の五員複素芳香環は2-フリル基、3-フリル基、2-ベンゾフリル基、3-ベンゾフリル基であり、置換フェニルの置換基としては、C1-C4のアルキル基、C1-C4のアルコキシ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、ハロゲン原子である。ここでいう低級アルキルとは炭素数が1ないし5のアルキル基である。

【0008】これらの化合物のなかで、好ましい化合物は、式（5）

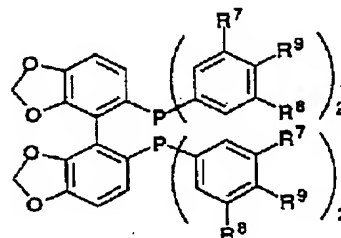
【化5】



（5）

（式中、R4及びR5は各々独立に、水素原子、C1-C4のアルキル基、C1-C4のアルコキシ基、を示し；R6は、水素原子、C1-C4のアルキル基、C1-C4のアルコキシ基、ジー（C1-C4のアルキル）-アミノ基を示す。）であり、さらに好ましい化合物は、式（6）

【化6】



（6）

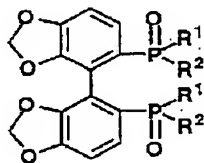
（式中、R7及びR8は同一でかつ、水素原子、t-ブチル基、n-ブチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、エチル基、メチル基を示し；R9は、水素原子、t-ブトキシ基、イソプロポキシ基、エトキシ基、メトキ

5

シ基を示す。)である。

【0009】本発明のジホスフィン化合物の他のものは、下記一般式(2)で表される。

【化7】



(2)

(式中、R1、R2は、上記と同じである。)

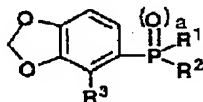
一般式(2)で表される化合物は上記一般式(1)、

(5)、(6)で表される化合物の製造中間体である。

本発明ではこれら上述した化合物のラセミ体や光学活性な化合物を含むものである。

【0010】本発明のジホスフィン化合物の他のものは、下記一般式(3)で表される。

【化8】



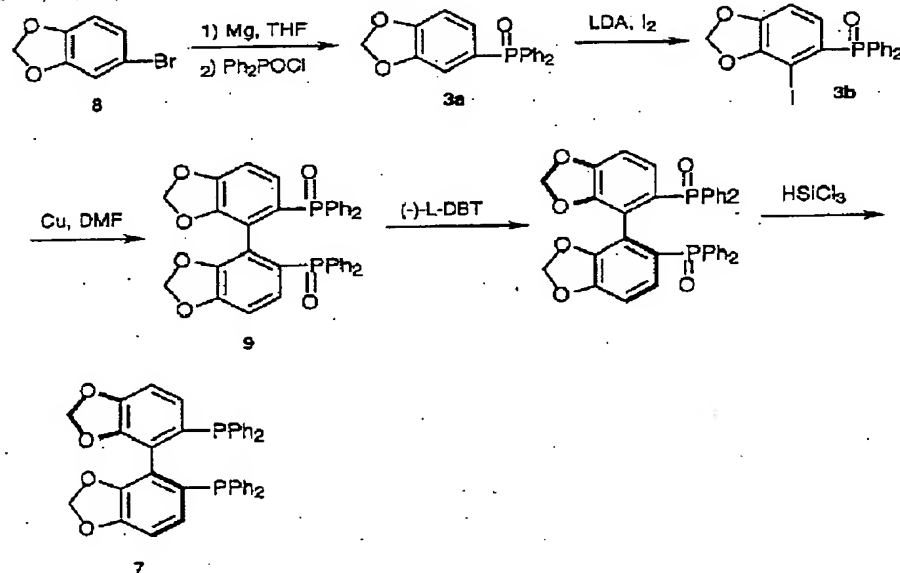
(3)

(式中、R1、R2は、上記と同じである。)

一般式(3)で表される化合物は上記一般式(2)で表される化合物の製造中間体である。

【0011】これら化合物の製法について以下に説明する。まず、煩雑さを避けるために本発明に含まれる化合物の中から下記(7)で表される化合物；(一) -

((5, 6), (5', 6')) -ビス(メチレンジオキ



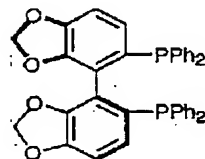
(スキーム1)

また、(+)-SEGPHOSは、(+)-D-ジベン

6

シ) ビフェニル-2, 2'-ジイル) ビス(ジフェニルホスフィン) (以下、(-)-SEGPHOSということがある) を例にして本発明の化合物の製法の代表例を具体的に説明する。ただし、本発明はこの例に限定されるものではない。

【化9】



(7)

【0012】すなわち、マグネシウム片と3, 4-メチレンジオキシプロモベンゼン(8)とを反応させてグリニヤール試薬とし、これにジフェニルホスフィニルクロリドを作用させジフェニル(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシド(3a) (R1, R2=Ph, R3=H)を調製する。この化合物を公知の方法で還元するとジフェニル(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンを得ることができる。ついで、リチウムジイソプロピルアミドの存在下、(3a)とヨウ素を反応させてヨード体(3b)を得る。次に、該ヨード体(3b)を銅粉末の存在下にジメチルホルムアミド(以下、DMFという)中加熱し、ラセミ体のジホスフィンオキシド(9) (R1, R2=Ph)を得る。さらに、該ラセミ体を(-)-L-ジベンゾイル酒石酸を用いて光学分割した後、トリクロロシランを用いて還元すると目的とする(-)-SEGPHOS(7)が高効率で製造できる。

【0013】

【式1】

ゾイル酒石酸を用いて光学分割することにより得られる。さらに、本発明のジホスフィン化合物において、フ

フェニル基に置換基を有するジホスフィン化合物は、ジフェニルホスフィニルクロリドの代わりに、置換基を有するフェニル基を有するジフェニルホスフィニルクロリド誘導体を利用することにより調製することができる。

【0014】本発明の化合物の中でも、とくに光学活性な化合物(2) ( $R_1, R_2 = Ph$ ) は光学活性カラムを用いて液体クロマトグラフィーによりエナンチオマーを分割し、還元することによっても得ることができる。

【0015】本発明の化合物のなかで、化合物(1)、その中でも光学活性な化合物(1)は遷移金属錯体の配位子として有用である。また、本発明の化合物(1)の中でラセミ体のものは、光学活性な化合物(1)の製造中間体としても有用である。

【0016】錯体を形成する遷移金属としては、ロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウム、ニッケル等が挙げられる。これらの遷移金属錯体は公知の方法を用いて製造することができる。なお、以下に示す、遷移金属錯体の式中において使用されている記号は、それぞれ、Lは本発明の化合物(1)の中で光学活性な化合物を、codは1, 5-シクロオクタジエンを、nbdは2, 5-ノルボルナジエンを、Phはフェニル基を、Acはアセチル基を示す。

【0017】ロジウム錯体：ロジウム錯体を製造する具体的な例としては、日本化学会編「第4版 実験化学講座」、第18巻、有機金属錯体、1991年 丸善 339-344頁に記載の方法に従い、ビス(シクロオクター-1, 5-ジエン)ロジウム(I)テトラフロロホウ酸塩と本発明のSEGPHOSを反応せしめて合成することができる。ロジウム錯体の具体例として、例えば以下のものを挙げるることができる。 $[Rh(L)Cl]_2$ 、 $[Rh(L)Br]_2$ 、 $[Rh(L)I]_2$ 、 $[Rh(cod)(L)]BF_4$ 、 $[Rh(cod)(L)]ClO_4$ 、 $[Rh(cod)(L)]PF_6$ 、 $[Rh(cod)(L)]BPh_4$ 、 $[Rh(nbd)(L)]BF_4$ 、 $[Rh(nbd)(L)]ClO_4$ 、 $[Rh(nbd)(L)]PF_6$ 、 $[Rh(nbd)(L)]BPh_4$

【0018】ルテニウム錯体：ルテニウム錯体を製造する方法としては、文献(T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, and S. Akutagawa, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 922 (1988))に記載のように、 $[Ru(cod)Cl_2]_n$ とSEGPHOSをトリエチルアミンの存在下にトルエン溶媒中で加熱還流することで調製できる。また、文献(K. Mashima, K. Kusano, T. Ohta, R. Noyori, H. Takaya, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1208 (1989))に記載の方法で $[Ru(p-cymene)I_2]_2$ とSEGPHOS

HOSとを塩化メチレンとエタノール中で加熱撹拌することにより調整することができる。ルテニウム錯体の具体例として、例えば以下のものを挙げるることができる。 $Ru(OAc)_2(L)$ 、 $Ru_2Cl_4(L)_2NEt_3$ 、 $[RuCl(benzene)(L)]Cl$ 、 $[RuBr(benzene)(L)]Br$ 、 $[RuI(benzene)(L)]I$ 、 $[RuCl(p-cymene)(L)]Cl$ 、 $[RuBr(p-cymene)(L)]Br$ 、 $[RuI(p-cymene)(L)]I$ 、 $[Ru(L)](BF_4)_2$ 、 $[Ru(L)](ClO_4)_2$ 、 $[Ru(L)](PF_6)_2$ 、 $[Ru(L)](BPh_4)_2$

【0019】イリジウム錯体：イリジウム錯体は、文献(K. Mashima, T. Akutagawa, X. Zhang, T. Taketomi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, J. Organomet. Chem., 1992, 428, 213.)に記載の方法に従って、SEGPHOSと $[Ir(cod)(CH_3CN)_2]BF_4$ とを、テトラヒドロフラン中にて撹拌化に反応させることにより調製できる。イリジウム錯体の具体例として、例えば以下のものを挙げるることができる。 $[Ir(L)Cl]_2$ 、 $[Ir(L)Br]_2$ 、 $[Ir(L)I]_2$ 、 $[Ir(cod)(L)]BF_4$ 、 $[Ir(cod)(L)]ClO_4$ 、 $[Ir(cod)(L)]PF_6$ 、 $[Ir(cod)(L)]BPh_4$ 、 $[Ir(nbd)(L)]BF_4$ 、 $[Ir(nbd)(L)]ClO_4$ 、 $[Ir(nbd)(L)]PF_6$ 、 $[Ir(nbd)(L)]BPh_4$

【0020】パラジウム錯体：パラジウム錯体は、文献(Y. Uozumi and T. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 9887.)に記載の方法に従って、SEGPHOSとp-アリルパラジウムクロリドを反応させることにより調製できる。パラジウム錯体の具体例として、例えば以下のものを挙げるることができる。 $PdCl_2(L)$ 、 $(p-allyl)Pd(L)$ 、 $[Pd(L)]BF_4$ 、 $[Pd(L)]ClO_4$ 、 $[Pd(L)]PF_6$ 、 $[Pd(L)]BPh_4$

【0021】ニッケル錯体：ニッケル錯体は、例えば、日本化学会編「第4版 実験化学講座」第18巻、有機金属錯体、1991年、376頁 丸善の方法で調製できるが、また、文献(Y. Uozumi and T. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 9887)に記載の方法に従って、SEGPHOSと塩化ニッケルとを、イソプロパノールとメタノールの混合溶媒に溶解し、加熱撹拌することにより調製できる。ニッケル錯体の具体例として、例えば以下のものを挙げるることができる。 $NiCl_2(L)$ 、 $NiBr_2(L)$ 、 $NiI_2(L)$

【0022】この新規な光学活性ジホスフィン化合物を

配位子とする遷移金属錯体は不斉水素化反応の触媒として有用である。錯体を触媒として使用する場合は、錯体の純度を高めてから使用してもよいが、また、錯体を精製することなく使用してもよい。前記、遷移金属錯体のなかでは、特にルテニウムと光学活性ジホスフィン化合物であるSEGPHOSを配位子として含む錯体はヒドロキシアセトンの不斉水素化反応において、BINAP、p-TolBINAP等を配位子とするルテニウム錯体より高いエナンチオ選択性を与えるものである。また、ルテニウムと( (5, 6), (5', 6') -ビス (メチレンジオキシ) ピフェニル-2, 2'-ジイル) 10  
ビス (ビス (3, 5-ジメチルフェニル) ホスフィン) (以下DM-SEGPHOSという) を配位子として含む錯体は、2-ベンズアミドメチル-3-オキソ酪酸メ

核磁気共鳴 1HNMR Bruker AM400 (400MHz)  
31P NMR Bruker AM400 (162MHz)  
融点 Yanaco MP-500D  
旋光度 日本分光 DIP-4  
ガスクロマトグラフィー GLC Hewlett Packard  
5890-11  
高速液体クロマトグラフィー HPLC 島津製作所 LC10AT &  
SPD10A  
質量分析 MASS 日立 M-80B

## 【0025】

【実施例1】ジフェニル( (3, 4) -メチレンジオキシフェニル) ホスフィンオキシドの合成

マグネシウム片12.4g (511mmol) を4つ口フラスコに計り取り、温度計、冷却管、均圧管付き滴下漏斗を付した反応容器内を窒素で完全に置換し、無水テトラヒドロフラン30mlを加えた。水冷撹拌下、この溶液に4-ブロモ-1, 2-メチレンジオキシベンゼン (93.6g, 465mmol) (東京化成社製) のテトラヒドロフラン (以下、THFという) 溶液200mlを2.5時間かけて滴下し、更に室温にて3時間撹拌を続けた。得られた混合溶液に水冷撹拌下、ジフェニルホスホン酸クロリド100g (423mmol) を2時間かけて滴下し、室温にて15時間撹拌を続けた。その後、氷冷下水30mlを加え30分間撹拌し、次いで1N塩酸150mlを加え1.5時間撹拌した。酢酸エチル300mlにて反応生成物を抽出し、1N塩酸150ml、飽和炭酸水素ナトリウム溶液150ml、水150mlの順で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。得られた結晶をトルエン150mlにて加熱溶解し、その後-5℃にて再結晶する事により、127gの表題化合物を得た。

mp: 127-128℃

1H-NMR (CDCl3): d 6.01 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=10.3, 2.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J=10.0 Hz), 7.18 (1H, ddd, J=13.5, 10.3,

チルの不斉水素化反応においてBINAP、p-TolBINAP等のルテニウム錯体と同等のエナンチオ選択性を与え、かつ、より高いジアステレオ選択性、触媒活性を与えることが可能である。

## 【0023】

【発明の効果】本発明の新規なジホスフィン化合物はとくに遷移金属錯体の配位子として有用である。また、遷移金属錯体は不斉水素化反応の触媒として有用であり、産業的にも極めて有用である。

## 【0024】

【実施例】以下に実施例、使用例を挙げ、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。なお、各実施例における物性の測定に用いた装置は次の通りである。

2.4 Hz), 7.43-7.48 (4H, m), 7.51 (2H, m), 7.64-7.70 (4H, m)  
31P-NMR (CDCl3): d 29.8

## 【0026】

【実施例2】ジフェニル(2-ヨード-(3, 4)-メチレンジオキシフェニル) ホスフィンオキシドの合成  
窒素気流下、ジフェニル( (3, 4) -メチレンジオキシフェニル) ホスフィンオキシド20.0g (62.1mmol) をTHF250mlに溶解した。この溶液にリチウムジイソブチルアミンのTHF (0.7M) 溶液93mlを-78℃にて30分かけて滴下し、同温度にて1.5時間撹拌を続けた。得られた混合溶液を-78℃にて30分かけてヨウ素16.5g (65.2mmol) のTHF50ml溶液に滴下し、その後、0℃に昇温し、さらに1時間撹拌した。THF留去後、残渣を酢酸エチル500mlに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液500ml、飽和食塩水300mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液ヘキサン: 酢酸エチル=2:5) にて精製し、22.2gの表題化合物を得た。

mp: 191-193℃

1H-NMR (CDCl3): d 6.08 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 6.74 (2H, dd, J=13.3, 8.0 Hz), 7.47-7.49 (4H, m), 7.54 (2H, dd, J=7.5, 1.6 Hz), 7.68-7.

73 (4H, m)

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 33.2

【0027】

【実施例3】 (±) - ((5, 6), (5', 6')) -  
ビス(メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2'-ジイル  
ビス(ジフェニルホスフィンオキシド) の合成  
窒素気流下、実施例2で得られたヨウ化物 58.40g  
(0.130mol)、銅粉末 24.85g (0.390mol)、DMF 228ml の混合物を、浴温 140℃  
で8時間加熱撹拌した。反応液をセライト濾過し、溶  
媒を減圧留去した。残渣を塩化メチレン 900ml に溶  
解し、飽和塩化アンモニウム水溶液 500ml、飽和食  
塩水 300ml で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで  
乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー精製した。得られた固体を酢酸エチ  
ル 45ml、ヘキサン 5ml の混合溶媒から再結晶し、  
18.5g の表題化合物を得た。母液を濃縮後、ジソ  
プロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 12.10g を  
得た。

mp : 230-232℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.26 (2H, d, J=1.5Hz), 5.72 (2H, d, J=1.6Hz), 6.65 (2H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.77 (2H, dd, J=14.1, 8.1Hz), 7.28-7.72 (20H, m)

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ -12.6

EI-MS m/z 642 (M+)

【0028】

【実施例4】 (±) - ((5, 6), (5', 6')) -  
ビス(メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2'-ジイル  
ビス(ジフェニルホスフィンオキシド) の光学分割  
(±) - ((5, 6), (5', 6')) -ビス(メチレ  
ンジオキシ) ビフェニル-2, 2'-ジイル) ビス(ジ  
フェニルホスフィンオキシド) (以下、(±) -SEG  
PHOSO<sub>2</sub> ということがある) 12.07g (18.  
8mmol) のクロロホルム 60ml 溶液を加熱還流し  
た。その中に、(-) -ジベンゾイル-L-酒石酸 7.  
43g (19.7mmol) の酢酸エチル 20ml 溶液  
を滴下した。30分撹拌後、溶媒を減圧留去した。残渣  
を酢酸エチル 110ml に溶解し 60℃ に加熱して、四  
塩化炭素 40ml を加えた。室温まで冷却し、析出した  
固体 5.51g を濾取した。固体を酢酸エチル 40ml  
、四塩化炭素 10ml、エタノール 2ml の混合溶媒  
で洗浄し、白色固体 4.53g を濾取した。固体をクロ  
ロホルム 40ml に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶  
液 20ml を加え、室温で1時間撹拌した。有機層を分  
離し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホル  
ム 30ml に溶かし、(-) -ジベンゾイル-L-酒石酸  
1.70g (4.51mmol) を加えて30分加熱還流

後、室温まで冷却した。析出した固体 2.77g を、ク  
ロロホルム溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液を加  
え、室温で1時間撹拌した。有機層を分離し、水、飽和  
食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
溶媒を減圧留去し、100% ee の (-) - ((5,  
6), (5', 6')) -ビス(メチレンジオキシ) ビフ  
エニル-2, 2'-ジイル) ビス(ジフェニルホスフ  
インオキシド) (以下、(-) -SEGPHOSO<sub>2</sub> とい  
う) 1.91g を得た。

[a] D<sub>24</sub>-161.9° (c 0.063, CHCl<sub>3</sub>)

【0029】

【実施例5】 (-) - ((5, 6), (5', 6')) -  
ビス(メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2'-ジイル  
ビス(ジフェニルホスフィン) : (-) -SEGPH  
OS の合成

(-) -SEGPHOSO<sub>2</sub> 1.50g (2.34mmol)、ジメチルアニリン 3.11g (25.6mmol)、トルエン (25ml) 中にトリクロロシラン  
3.22g (23.3mmol) を滴下し、100℃ で  
4時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、4N水酸化ナト  
リウム水溶液 30ml を加え、室温で30分間撹拌し  
た。分液後、水層中の反応生成物を 15ml のトルエン  
で抽出し、再度 15ml のトルエンで抽出する。有機層  
と該トルエンとの合一液を 1N塩酸 30ml で2回、水  
30ml で2回、飽和食塩水 30ml で1回洗浄した。  
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、白色  
固体の表題化合物 1.21g (収率 85%) が得られ  
た。

mp : 215-217℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.03 (2H, d, J=1.6Hz), 5.66 (2H, d, J=1.6Hz), 6.51 (2H, dd, J=7.9, 3.1Hz), 6.66 (2H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.21 (20H, m)

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ -12.6

CI-MS : m/z 611 (M+1) +

[a] D<sub>24</sub>-133.5° (c 0.502, CHCl<sub>3</sub>)

【0030】

【実施例6】 [RuCl (benzene) (-) -  
SEGPHOS] Cl の調製

20ml シュレンク管中で、[Ru (benzene)  
Cl<sub>2</sub>] 2 (20.5mg, 0.041mmol)、  
(S) - (-) -SEGPHOS (50mg, 0.081mmol)、塩化メチレン 3ml、エタノール 3ml  
の混合物を 50℃ で3時間撹拌した。溶媒を減圧留去  
後、真空乾燥し、表題化合物 69.3mg を得た。

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 27.0 (d, J=



62.4 Hz), 41.9 (d, J = 62.1 Hz)

[0031]

【実施例7】ビス((3, 5)-ジメチルフェニル)  
((3, 4)-メチレンジオキシフェニル)ホスフィン  
オキシドの合成

マグネシウム片4.2g(171mmol)を4つ口フ  
ラスコに計り取り、温度計、冷却管、均圧管付き滴下漏  
斗を付した反応容器内を窒素で完全に置換し、無水TH  
F 10mlを加えた。水冷撹拌下、この溶液に4-プロ  
モ-1, 2-メチレンジオキシベンゼン(34.4g,  
171mmol)のTHF 70ml溶液を2.5時間  
かけて滴下し、更に室温にて3時間撹拌を続けた。得ら  
れた混合溶液に水冷撹拌下、ビス((3, 5)-ジメチ  
ルフェニル)ホスホン酸クロリド50g(171mmol)のTHF 100ml溶液を1時間かけて滴下し、室  
温にて15時間撹拌を続けた。その後、氷冷水10ml  
を加え30分間撹拌し、次いで1N塩酸100mlを  
加え1.5時間撹拌した。酢酸エチル150mlにて抽  
出し、1N塩酸100ml、飽和炭酸水素ナトリウム溶  
液100ml、水100mlの順で洗浄し、溶媒を減圧  
下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて(溶離液ヘキサン:酢酸エチル=1:1)精製  
し、60.0gの表題化合物を得た。

mp: 154-155℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13): d 2.32(12H, s), 6.02(2H, s), 6.88(1H, dd, J=7.9, 2.3Hz), 7.07(1H, dd, J=11.3, 1.4Hz), 7.19(2H, bs), 7.20-7.21(1H, m), 7.25-7.28(4H, m)

<sup>31</sup>P-NMR(CDC13): d 30.3

[0032]

【実施例8】ビス((3, 5)-ジメチルフェニル)  
(2-ヨード-(3, 4)-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシドの合成

窒素気流下、ビス((3, 5)-ジメチルフェニル)  
((3, 4)-メチレンジオキシフェニル)ホスフィン  
オキシド60.0g(158.7mmol)をTHF  
330mlに溶解した。この溶液にリチウムジイソブ  
ルアミンのTHF(0.7M)溶液250mlを-7  
8℃にて20分かけて滴下し、その後-40℃まで昇温  
した。得られた混合溶液を再び-78℃に冷却し、ヨウ  
素44.6g(175.7mmol)のTHF 160ml  
溶液を20分かけて滴下し、その後、0℃に昇温し、  
さらに1時間撹拌した。THF留去後、残渣を酢酸エチ  
ル500mlに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液5  
00ml、飽和食塩水300mlで洗浄した後、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液ヘキサ  
ン:酢酸エチル=2:5)にて精製し、58.9gの表

題化合物を得た。

mp: 229-236℃

<sup>1</sup>H NMR(CDC13): d 2.34(12H, bs), 6.10(2H, s), 6.68(1H, dd, J=7.9, 2.5Hz), 6.71(1H, dd, J=20.8, 8.0Hz) 7.17(2H, m), 7.27-7.31(4H, m)

<sup>31</sup>P-NMR(CDC13): d 33.9

[0033]

【実施例9】(±)-((5, 6), (5', 6'))-  
ビス(メチレンジオキシ)ピフェニル-2, 2'-ジイ  
ル)ビス(ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィン  
オキシド): (±)-DM-SEGPHOS O<sub>2</sub>の  
合成

窒素気流下、実施例8で得たヨウ化物54.0g(10  
7.2mmol)、銅粉末20.4g(321.5mmol)、DMF 210mlの混合物を、浴温140℃で3  
時間加熱撹拌した。反応液をセラライト濾過し、溶媒を減  
圧留去した。残渣を塩化メチレン500mlに溶解し、  
飽和塩化アンモニウム水溶液500ml、飽和食塩水3  
00mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し  
た。溶媒を減圧留去後、ヘキサン500mlを加え結晶  
を析出させた。吸引濾取し、得られた固体を99.5%  
エタノール300mlで洗浄する事によって32.0g  
の表題化合物を得た。

mp: 256-258℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13): d 2.11(12H, s), 2.30(12H, s), 5.43(2H, d, J=1.6Hz), 5.77(2H, d, J=1.6Hz), 6.65(2H, dd, J=8.1, 2.0Hz), 6.92(2H, dd, J=14.0, 8.1Hz), 6.95(2H, s), 7.09(2H, s), 7.14(4H, d, J=12.2Hz), 7.37(4H, d, J=12.1Hz)

<sup>31</sup>P-NMR(CDC13): d 30.5

EI-MS m/z 754 (M<sup>+</sup>)

[0035]

【実施例10】(±)-((5, 6), (5', 6'))-  
ビス(メチレンジオキシ)ピフェニル-2, 2'-ジイ  
ル)ビス(ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィン  
オキシド): DM-SEGPHOS O<sub>2</sub>の光学分  
割

(±)-DM-SEGPHOS O<sub>2</sub>をCHIRALCE  
L OD(20mmx250mm, Eluent: He  
xane/2-Propanol=95/5, Flo  
w: 4.0ml/min.)を用いて光学分割し、

(-)-DM-SEGPHOS O<sub>2</sub>を得た。

mp: 256-258℃

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>-199.7° (c 0.194, CHCl<sub>3</sub>)

【0036】

【実施例11】(−)−((5, 6), (5', 6'))  
−ビス(メチレンジオキシ)ピフェニル−2, 2'−ジ  
イル)ビス(ビス(3, 5−ジメチルフェニル)ホス  
フィオキシド:(−)−DM−SEGPHOSの合成  
(−)−DM−SEGPHOSO<sub>2</sub> 99.1mg  
(0.131mmol)、ジメチルアニリン191.2  
mg(1.58mmol)、トルエン5ml中にトリク  
ロロシラン187.6mg(1.39mmol)を滴下  
し、100℃で1.5時間撹拌した。反応混合物を氷冷  
し、1N水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、室温  
で30分間撹拌した。分液後、水層を酢酸エチルで抽出  
し、合わせた有機層を1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄  
した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去  
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製  
し、白色固体の表題化合物49.1mg(収率52%)  
が得られた。

mp: 246−248℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.09(12H, d, J=0.5Hz), 2.16(12H, d, J=0.5Hz), 5.19(2H, d, J=1.6Hz), 5.72(2H, d, J=1.6Hz), 6.56(2H, dd, J=8.0, 3.3Hz), 6.67(6H, m), 6.76(2H, m), 6.81−6.83(6H, m)

<sup>31</sup>P-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ −12.9CI-MSm/z 722(M<sup>+</sup>)[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> −114.7° (c 0.095, CHCl<sub>3</sub>)

【0037】

【実施例12】[RuI(p-cymene)((−)−DM−SEGPHOS)]Iの調製  
20mlシュレンク管中で、[Ru(p-cymene)  
I<sub>2</sub>]<sub>2</sub>(67.4mg, 0.069mmol)、  
(−)−DM−SEGPHOS(100.0mg,  
0.138mmol)、塩化メチレン3ml、エタノール  
3mlの混合物を50℃で3時間撹拌した。溶媒を減  
圧留去後、真空乾燥し、表題化合物167.41gを得  
た。

<sup>31</sup>P-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 24.6(d, J=59.3Hz), 40.3(d, J=59.5Hz)

【0038】

【実施例13】[Rh(cod)((−)−DM−SE

GPHOS)]ClO<sub>4</sub>の調製

20mlシュレンク管中で、[Rh(cod)<sub>2</sub>]Cl  
O<sub>4</sub>(43.0mg, 0.10mmol)、(−)−DM−SEGPHOS(73.0mg, 0.10mmol)、  
塩化メチレン2ml、THF 2mlの混合物を  
室温で15時間撹拌した。溶媒を減圧留去後、真空乾燥  
し、表題化合物103.3mgを得た。

<sup>31</sup>P-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 24.5(s), 25.4(s)

【0039】

【使用例1】アセトールの不斉水素化反応

窒素気流下、[Ru(COD)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> 44.8mg  
(0.160mmol)、(−)−SEGPHOS  
100mg(0.164mmol)、トリエチルアミン  
0.12ml(0.86mmol)、トルエン5mlの  
混合物を15時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、真  
空乾燥した。ここで得られたRu<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(−)−S  
EGPHOS]<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub>(11.2mg, 0.006  
7mmol)、アセトール(3.0g, 0.041mo  
l)、メタノール6mlをステンレスオートクレーブに  
入れ、65℃、水素圧10atmで、16時間加熱撹拌  
した。反応混合物をGLCにて測定したところ、転化率  
99.8%、97.4% eeであった。なお、転化率は  
FFAP(25m x 0.35mm, I.D. 2.5  
mm)を用い常法により、また、光学純度はα-DEX  
120TM(30m x 0.25mm x 0.25μm)を用い常法により測定した。

【0040】

【使用例2】2-ベンズアミド-3-オキソ酪酸メチルの不斉水素化反応

2-ベンズアミド-3-オキソ酪酸メチル(4.98  
g, 20mmol)、[RuI(p-cymene)  
(+)-DM-SEGPHOS)]I(12.1mg,  
0.01mmol)、塩化メチレン17.5ml、  
メタノール2.5mlをステンレス製オートクレーブに  
入れ、70℃、水素圧10atmで、20時間撹拌し  
た。反応混合物をHPLCにて測定したところ転化率9  
8.5%、93.3%のジアステレオ選択性が得られ  
た。生成物のアルコールと光学活性α-メトキシ-α-  
トリフルオロメチルフェニル酢酸クロリドとを反応させ  
てエステルを調製し、当該エステルとしてHPLC分析  
を行ったところ、99%の不斉収率であることが分かつ  
た。

15/04  
// C07B 61/00 300  
C07M 7:00

15/04  
C07B 61/00 300

(72) 発明者 佐用 昇  
神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 1 1 号  
高砂香料工業株式会社総合研究所内